

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

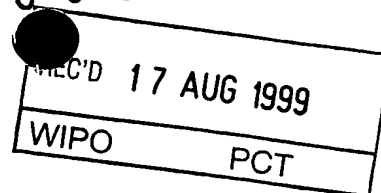
THIS PAGE BLANK (USPTO)

77  
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT / C U 9 9 / 0 0 0 0 2



**REPÚBLICA DE CUBA**

CU 99 / 00009



5

**Lic. América N. Santos Riveras, Directora General de la  
OFICINA CUBANA DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL.**

**CERTIFICO:** Que bajo el número cien del año mil novecientos noventa y ocho del Registro de Entrada, fue presentada en esta **OFICINA CUBANA DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL**, Certificado de Autor de Invención, por **PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE POLIVINILACETATO Y COPOLIMEROS DE ACETATO DE VINOLO-ALCOHOL VINILICO Y EMPLEO DE LOS MISMOS COMO AGLUTINANTES Y COMO MATRICES DE CONTROL DE LA ENTREGA DE PRINCIPIOS ACTIVOS**, con fecha diecisiete de julio de mil novecientos noventa y ocho, a las catorce horas y treinta minutos pasado meridiano, por Beatriz Moraima García Delgado, Representante, ciudadana cubana, a nombre y en representación del **CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CNIC)**, cuya invención fue creada por Alberto Guillermo Suzarte Paz; Mayda Luisa Echeverría Pérez; Gerardo Iglesias Rodríguez; Elsa Eneida Díaz Aguila y Guillermo Jordán Martínez.

**ASIMISMO: CERTIFICO:** Que la mencionada solicitud de Certificado de Autor de Invención, se encuentra actualmente en tramitación.

**TAMBIEN CERTIFICO:** Que la Memoria Descriptiva, Reivindicaciones y Dibujos que se acompañan, son exactamente iguales a las que obran en el expediente.

Y a petición de Beatriz Moraima García Delgado, Representante, se expide la presente en la Ciudad de La Habana, República de Cuba, a los veinte días del mes de julio de mil novecientos noventa y nueve.

**Lic. América N. Santos Riveras  
Directora General**

## DESCRIPCION

### **PROCEDIMIENTOS DE OBTENCION DE POLIVINILACETATO Y COPOLIMEROS DE ACETATO DE VINILO-ALCOHOL VINILICO Y EMPLEO DE LOS MISMOS COMO AGLUTINANTES Y COMO MATRICES DE CONTROL DE LA ENTREGA DE PRINCIPIOS ACTIVOS**

Indice de la Clasificación Internacional de Patentes :      A61K 9/00

Esta invención está dirigida a la obtención de polímeros y al uso de estos en la producción de formas sólidas orales tales como tabletas , pellets, pastillas, que presenten o no acción terapéutica retardada , controlada o sostenida en medicina humana o veterinaria. Igualmente se dirige a todos los posibles campos de utilización en que a partir de formas sólidas un principio activo sea entregado a un medio líquido acuoso con velocidad de liberación controlada.

En la práctica industrial internacional el uso de polímeros sintéticos en calidad de aglutinantes en la producción de tabletas y otras formas sólidas ha ganado amplia difusión, a causa de niveles de costos favorables y la alta calidad de las producciones que con estos se obtienen, compitiendo eficientemente con los polímeros naturales y semi-sintéticos. Ejemplo de esto es el creciente empleo de polivinilpirrolidona.

Por otra parte actualmente existe en la literatura científica y de patentes y en el mercado internacional de productos farmacéuticos numerosos ejemplos de solución al problema de lograr que un fármaco, principio activo o sustancia sea entregado con una velocidad tal que el organismo receptor disponga de una cantidad adecuada por un tiempo más o menos prolongado para un mejor efecto. Para lograr esto se ha hecho uso de varios principios, tales como:

- Difusión controlada a través de matrices y membranas permeables.
- Formación lenta de un hidrogel a partir del agente ocluyente y difusión del principio activo a través del gel.

- Difusión del principio activo a través de un orificio en una membrana permeable al agua que recubre una tableta compuesta, con un núcleo de muy alto contenido en principio activo(bomba osmótica).
- Erosión del agente fijante del fármaco o principio activo por lenta disolución.
- Erosión del agente fijante mediante degradación química o biológica.
- Combinación de varios principios.

Innumerables sustancias han sido empleadas para estos fines, destacándose entre ellas los polímeros naturales y sintéticos.

El polivinilacetato y los copolímeros de acetato de vinilo - alcohol vinílico son polímeros sintéticos que presentan a priori algunas características ventajosas que sustentan lo persuasivo de su uso en formulaciones sólidas farmacéuticas. Debe mencionarse entre estas características:

- La inocuidad que es de esperarse a partir de su estructura química.
- El relativo bajo costo de las materias primas
- La posibilidad de lograr desarrollar procesos de obtención sencillos .
- El hecho de tener estos polímeros una temperatura de transición vítrea cercana a los 40 ° C. Esto implica que si se les usa en la composición de tabletas el calor que se genera en la compresión es suficiente para que se alcance el estado plástico del material y pueda fluir por todos los intersticios, formando una matriz continua . De esta forma esta matriz se puede obtener tanto por vía húmeda como por vía seca y puede ser continua aún cuando constituya una fracción muy minoritaria de la formulación.

En literatura científico-técnica y de patentes se encuentra un número considerable de trabajos en los que se propone el empleo del polivinilacetato en determinadas formulaciones farmacéuticas individualizadas. Un uso mas generalizado se propone solo en conjunción con otros polímeros y excipientes. A continuación se relacionan algunas de estas citas:

- Tabletas de acción sostenida de teofilina con empleo de matriz de PVAc-PVP<sup>1</sup>
- Microesferas de PVAc para la entrega sostenida de teofilina<sup>2</sup>
- Composición compleja sólida de polímero-peracetonal apropiada para la compresión directa de tabletas utilizando homopolímeros o copolímeros de acetato de vinilo o vinil pirrolidona<sup>3</sup>.
- Fármacos para aplicaciones orales con acción retardada preparado por deposición de la droga sobre pellets de azúcar o almidón y subsecuente recubrimiento con una membrana dializadora que contiene PVAc y etilcelulosa<sup>4</sup>
- Medicamentos de depósito en forma de cápsula de uso oral en que se empleó polietilenglicol como portador, PVAc en etanol como formador de matriz esponjosa y agentes activos, todo en cápsulas de gelatina<sup>5</sup>
- Composiciones de recubrimientos para tabletas a partir de emulsiones de PVAc<sup>6</sup>
- Emulsión polimérica de PVAc como portador de drogas de acción sostenida<sup>7</sup>
- Composición de encapsulación para uso en goma de mascar y productos alimenticios mediante la cual se encapsula aspartame, agentes saborizantes o drogas en general (térmicamente resistentes) en PVAc (30000-60000 daltons) plastificado con sustancia hidrófoba (mono o diglicérido de ácidos grasos)<sup>8</sup>
- Preparación de cristales aglomerados para compresión directa y microencapsulación por la técnica de cristalización esférica con un sistema continuo empleando PVAc como polímero de recubrimiento<sup>9</sup>.
- Films de entrega sostenida oral que contienen PVAc y PVP<sup>10</sup>.
- Films de hidroxipropilcelulosa-PVAc para la entrega controlada de fármacos<sup>11</sup>.
- Entrega controlada de sulfato férrico mediante peletización y recubrimiento con PVAc<sup>12</sup>
- Sistema de dosificación oral múltiple capaz de flotar en jugo gástrico cuya capa externa contiene fundamentalmente PVAc y goma laca purificada<sup>13</sup>.
- Formulaciones farmacéuticas en forma de polvos, granulados y tabletas basadas en el uso de quitina con adición de polivinilacetato<sup>14</sup>.
- Granulado base (polvo base) para formulaciones farmacéuticas que presenten acción sostenida, empleando dos polímeros ; polímero A (hidroxipropilcelulosa o

metilcelulosa o polivinilpirrolidona) y polímero B ( etilcelulosa o un copolímero del ácido polimetacrílico o polivinilacetato)<sup>15</sup>.

El uso de polivinilacetato en las fuentes referidas relacionadas con comprimidos en muchos casos se propone en conjunción con la presencia de otros polímeros que contribuyen de forma importante a la acción de control .En la patente cubana No. 22199 de titulo "Polímeros derivados de acetato de vinilo como aglutinantes y matrices en formulaciones de acción controlada de uso oral", se reivindica el uso de polivinilacetato de masas moleculares entre 10000 y 200000, con un contenido de monómero menor de 10 ppm. y de copolímeros de acetato de vinilo alcohol vinílico con menos del 50% de unidades de alcohol vinílico.

Tanto para el PVAc como para los copolímeros de acetato de vinilo-alcohol vinílico no se reivindica en la literatura de patente ningún procedimiento de obtención de productos idóneos y seguros para uso farmacéutico por via de ingestión oral.

Hasta ahora ni para el polivinilacetato ni para los copolímeros derivados del mismo por hidrólisis o alcoholisis se ha reportado utilización en producciones farmacéuticas industriales como aglutinantes o matrices controladoras de la entrega de fármacos. Causas de lo anterior pueden ser las siguientes:

-Por lo general los polímeros que se ofertan contienen un nivel relativamente elevado de impurezas, particularmente monómero residual. Se ha reportado el carácter oncogénico<sup>16</sup> del monómero por via inhalatoria y se adjudicó tambien toxicidad al mismo por vía oral.<sup>16-20</sup> Solo recientemente ha quedado demostrado que el acetato de vinilo no presenta toxicidad cuando se administra por via oral en niveles relativamente no elevados<sup>21</sup> . A diferencia con los haluros de vinilo, en los que su metabolismo si transcurre con intermediarios epoxídicos, el VAc es descompuesto hidrolíticamente por el ácido estomacal y las esterases de la sangre, rápidamente para dar acetaldehído y ácido acético<sup>(22-28)</sup>.

-Los estudios realizados sobre toxicidad por via oral han sido hasta ahora insuficientes y parciales, por cuanto se ha empleado en estos estudios PVAc impuro con monómero, espesante, tensoactivo y plastificante. Los efectos adversos encontrados en estos estudios han sido probadamente atribuidos por los autores a las impurezas

acompañantes<sup>(29,30)</sup>. Si bien a partir de la estructura química del PVAc y los copolímeros es de esperar su completa inocuidad cuando se administran por vía oral, es necesario demostrar esto, pues la información existente ha sido insuficiente.<sup>(31)</sup>

- Se requiere el desarrollo de tecnologías de obtención sencillas y confiables que garanticen la obtención de polímeros de alta pureza y reproducible composición a bajos costos.

- Se requiere la comprensión profunda de los mecanismos que controlan la difusión en estos polímeros, a fin de afrontar la generalización de su uso en formulaciones farmacéuticas de acción controlada de fármacos de muy diversas propiedades y solubilidades.

Teniendo en cuenta los criterios anteriormente expuestos la esencia de la presente invención se basa en :

- Nuevo procedimiento de obtención de polivinilacetato de adecuada masa molecular promedio en peso entre 10000 y 40000 daltons y alta pureza con contenidos de monómero residual menor que 2 ppm y humedad inferior a 1,5% en peso y que se caracteriza por un procedimiento novedoso de purificación y secado del producto , cuya inocuidad por ingestión oral fué demostrada.
- Un procedimiento de obtención de copolímeros de acetato de vinilo-alcohol vinílico de composición prefijada mediante etanólisis alcalina del polivinilacetato de menos del 30% de los grupos acetato presentes en el polivinilacetato.
- Un procedimiento para la obtención de polivinilacetato y copolímeros de vinilacetato-alcohol vinílico de alto grado de pureza y sequedad, en forma de polvos de aceptable estabilidad física durante su almacenamiento a temperaturas ambientales e idóneos para uso en formulaciones farmacéuticas, caracterizado por una molienda preliminar de los polímeros para dar un producto de grano grueso y una molienda final conjunta de los mencionados polímeros con excipientes sólidos usuales en formulaciones farmacéuticas sólidas , preferentemente lactosa, de muy pequeño tamaño de partículas . Este procedimiento puede emplearse también en la



preparación de polvos de polímero en mezcla con principios activos cristalinos de temperaturas de fusión mayores de 60 ° C.

- Empleo de polivinilacetato (masa molecular promedio en peso 10000- 40000) como medio único o principal de aglutinación en la formulación de tabletas, pellets o pastillas de uso en medicina humana o veterinaria o en la agricultura en cantidades que constituyan entre 1% y 10 % en peso de la formulación.
- Empleo de polivinilacetato (masa molecular promedio en peso 10000- 40000,) y copolímeros de acetato de vinilo- alcohol vinílico de contenido molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico entre 0 y 30 %, como medio único o principal tanto de aglutinación como de control de la velocidad de liberación de los principios activos, en la formulación de preparados de entrega retardada o sostenida de sustancias contenidas en tabletas o pellets de uso en medicina humana o veterinaria y en la agricultura

A continuación se describen los aspectos esenciales de la presente invención

## **1 PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE POLIVINILACETATO DE ADECUADO PESO MOLECULAR Y PUREZA**

El procedimiento se caracteriza por las siguientes etapas:

**1.1 Obtención de polivinilacetato por polimerización radicalica del acetato de vinilo** en suspensión o en solución con empleo de peróxido de benzofllo como iniciador, efectuándose la reacción de polimerización en medio alcohólico, preferiblemente en medio etanólico, de modo que el solvente actúe como agente de transferencia de cadenas lo que resulta un control de la masa molecular promedio en peso ( Mw) que limita a esta a valores entre 10000 y 40000 daltons. La temperatura de reacción se mantiene a un valor constante entre 55 y 90 ° C y los tiempos de reacción oscilan entre 5 y 9 horas en dependencia de la temperatura y las concentraciones de monómero e iniciador.

**1.2- Purificación del polímero** , mediante la adición a la disolución resultante de la reacción de un volumen adecuado de agua ,manteniendo la mezcla caliente y agitada mecánicamente o mediante la adición de la disolucion resultante de la polimerización

a un volumen adecuado de agua caliente ( $> 80^{\circ}\text{C}$ ), agitada mecánicamente. Gracias a la agitación y la elevada la temperatura del agua (mantenidas durante un tiempo que depende de la instalación empleada) tiene lugar, la separación del solvente por evaporación o arrastre por vapor, la descomposición del iniciador remanente, la disolución de la mayor parte del ácido benzoico resultante en el agua, así como la eliminación de la mayoría del monómero residual al pasar éste al agua y evaporarse a continuación junto con el solvente y los vapores de agua. Finalmente se hace pasar opcionalmente una corriente de aire purificado por el seno del líquido en agitación y con mantenimiento de una temperatura elevada, ( $80-100^{\circ}\text{C}$ ), con vistas a eliminar los restos del monómero residual. A continuación se separa el agua caliente remanente (por lo general más de la mitad de la añadida inicialmente), contentiva de la mayoría del ácido benzoico producto de la descomposición del iniciador. Debe añadirse que cualquier remanente a nivel de trazas que quedara de estos dos compuestos en el producto final no podrían originar preocupaciones. Ambos productos son considerados aditivos alimentarios seguros por la FDA de E.E.U.U. y no están sometidos a otra limitación que las de las usuales "Buenas Prácticas de Producción"<sup>32,33</sup>.

El polímero contenido en una masa semisólida, con un contenido de agua aproximado de 30 % en peso, es calentado, a una temperatura entre  $80$  y  $140^{\circ}\text{C}$  sometido a una agitación lenta y vacío ( $0.02-13\text{ kPa}$ ) hasta lograr que quede con un contenido de humedad inferior al 1,5 % en peso y un contenido de monómero residual menor de 2 ppm. El polímero así purificado se extrae del equipo en estado de fusión pudiendo ser a continuación disuelto en un solvente adecuado (preferentemente acetona o etanol) o enfriado y molido en dependencia del uso que se le dé posteriormente.

Esta tecnología mostró eficiencia en la eliminación de monómero residual y de humedad. Los remanentes de monómero residual deben ser eliminados no solo desde el punto de vista toxicológico sino también para evitar interacciones indeseables con los muchos posibles fármacos, principios activos y demás excipientes de las formulaciones farmacéuticas. Por otra parte si el contenido residual de agua es superior al límite fijado el polímero no podría ser sometido a molinado, pues mostraría propiedades plásticas. La vía descrita para la purificación y secado es tecnológicamente la más eficiente y sencilla. La realización del secado por ejemplo en

forma estática en estufas de vacío es muy lenta y requiere de equipos voluminosos y costosos. Esto está determinado por el hecho de que el espesor de la capa de polímero en las bandejas debe ser pequeño, pues de lo contrario el polímero húmedo desbordaría las bandejas al hicharse al inicio del secado y por otra parte el término del secado se dilataría por muchas horas o días.

El procedimiento que se propone tiene sin embargo sus limitantes, pues agitar la masa fundida de polímero requiere de altas energías por ser muy viscosa, sobre todo en estado de casi sequedad (Ver FIG. 1) . Para la determinación de la viscosidad se empleó un viscosímetro rotatorio RHEOTEST 2, de fabricación alemana, utilizando el dispositivo de cilindros.

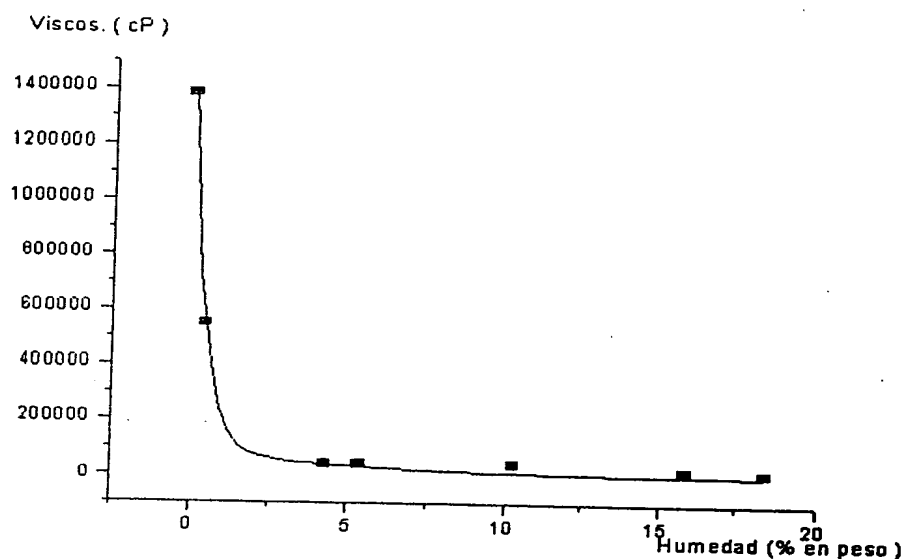


FIG. 1

Dependencia de la viscosidad con el contenido de agua ocluida a 100 °C Masa molecular MW= 27500

Se puede observar un comportamiento de viscosidad estructural en las muestras que contienen agua.(ver FIG. 2) Para el polímero seco este comportamiento no resulta evidente( ver FIG. 3 )

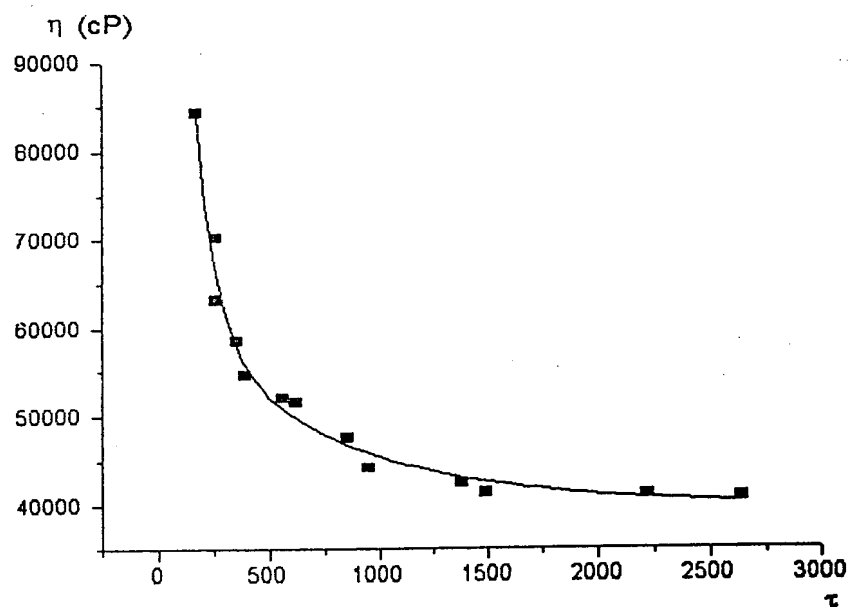


Fig. 2

Dependencia de la viscosidad con la tensión tangencial para polímero con 5% de humedad. Temperatura 100° C Masa molecular del polímero  $M_w=27500$

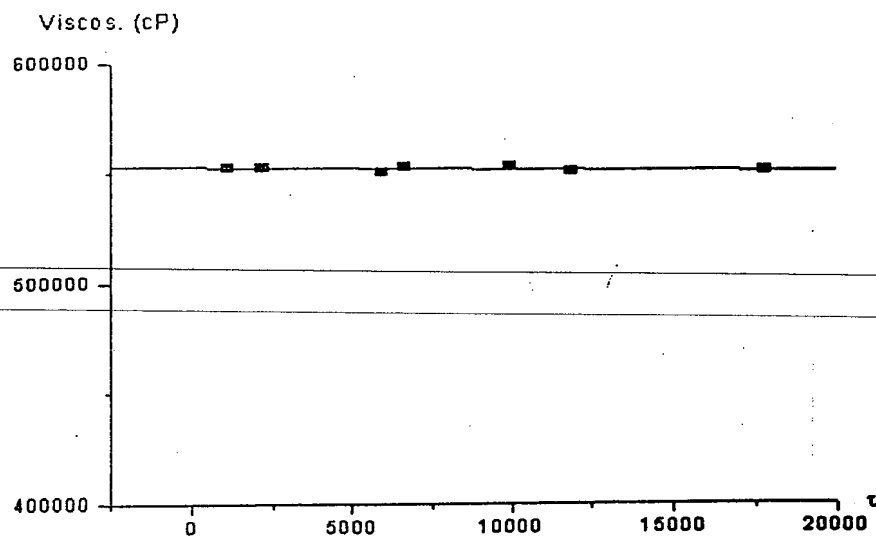


FIG. 3

Dependencia de la viscosidad con la tensión tangencial para polímero con 0.46% de humedad. Temperatura 100 ° C. Masa molecular del polímero  $M_w= 20500$

Lo anterior implica que aún bajo régimen de agitación la viscosidad crece a valores muy altos cuando el polímero se acerca a la condición de pureza y sequedad. El aumento de la temperatura puede determinar una disminución sustancial del valor de la viscosidad. Se observa para la dependencia del logaritmo de la viscosidad de PVAc de  $M_w=27500$  vs el inverso de la temperatura un perfecto ajuste al comportamiento lineal ( $r=0.999$ ). La energía de activación del flujo viscoso y el factor preexponencial fueron calculados para el rango de temperatura de 100 a 125 °C, siendo los resultados los siguientes:

$$\eta = K e^{-E/RT}$$

$$K = 21.19589$$

$$E = 106693 \text{ J}$$

La estabilidad del polímero establece sin embargo un límite al aumento de la temperatura. El estudio de la estabilidad térmica de las muestras se efectuó mediante la termólisis de las mismas en un espectrómetro de masas con temperatura programable (8°, 16°, y 32°C/min). Los vapores de descomposición de las muestras fueron conducidos a la cámara de ionización del equipo y se registró tanto el termograma correspondiente a la corriente iónica total como el correspondiente a la corriente iónica debida al ion  $M/Z=60$  (ácido acético). En diferentes momentos del experimento se registraron los espectros de masas de los vapores que en esos momentos llegaban a la cámara de ionización.

En las figuras 4 y 5 se muestran los termogramas obtenidos para la termólisis del PVAc seco a dos velocidades de calentamiento ( 16 °C/min y 32 °C/min , respectivamente ). Se observa que a temperaturas inferiores a 120 °C la descomposición del PVAc es despreciable. Los espectros de masas obtenidos en esta zona de temperatura no muestran productos de descomposición y solo denotan la existencia de ácido benzoico (proveniente del iniciador usado en la polimerización) presente como trazas y que se desorbe parcialmente por efecto de alto vacío. Esta impureza es totalmente desorbida a temperaturas entre 120 y 130 °C, a las que comienza una lenta degradación del polímero con formación fundamentalmente de ácido acético.

En la figura 6 se muestra el termograma obtenido para la termólisis de PVAc con 2%

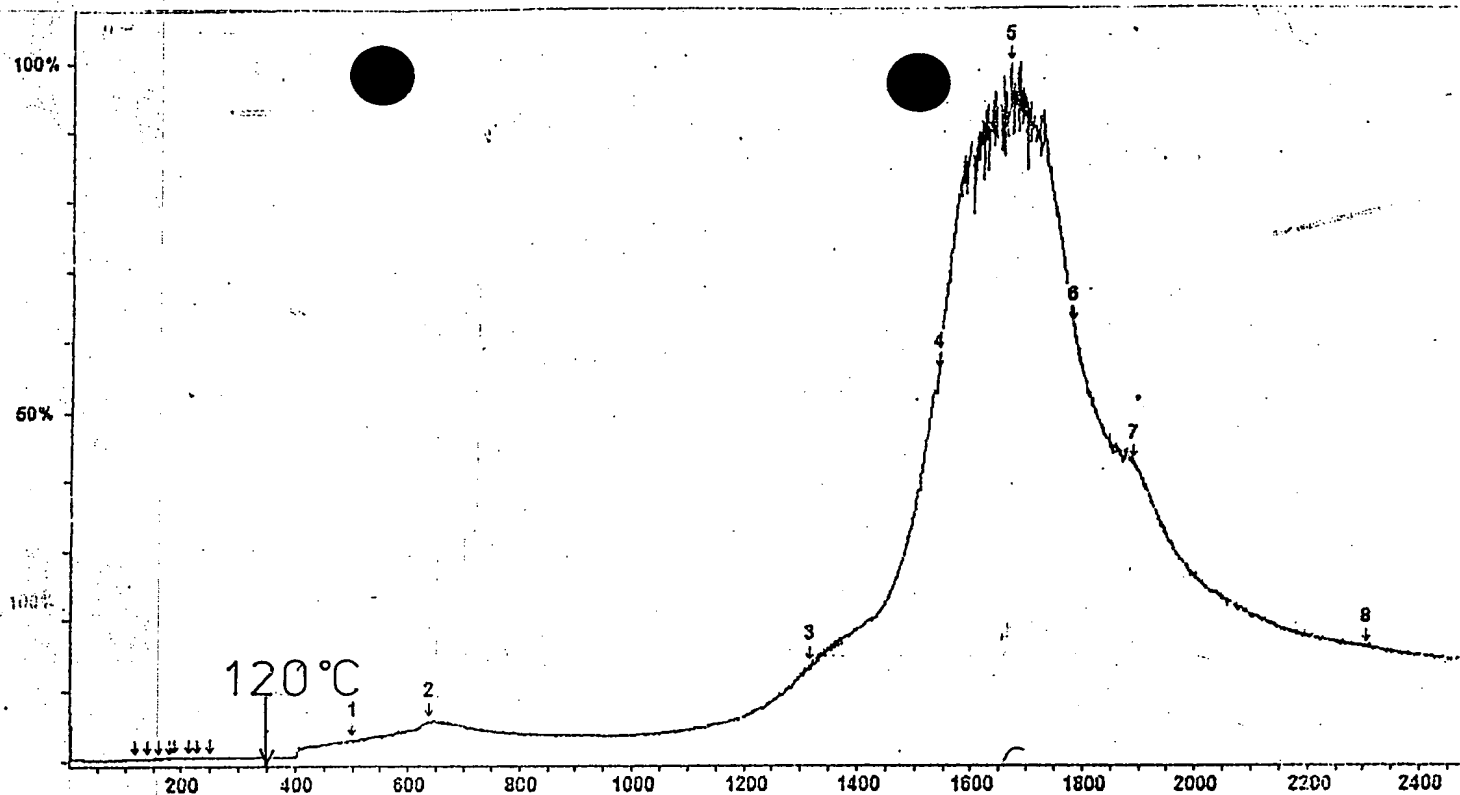


Fig. 4

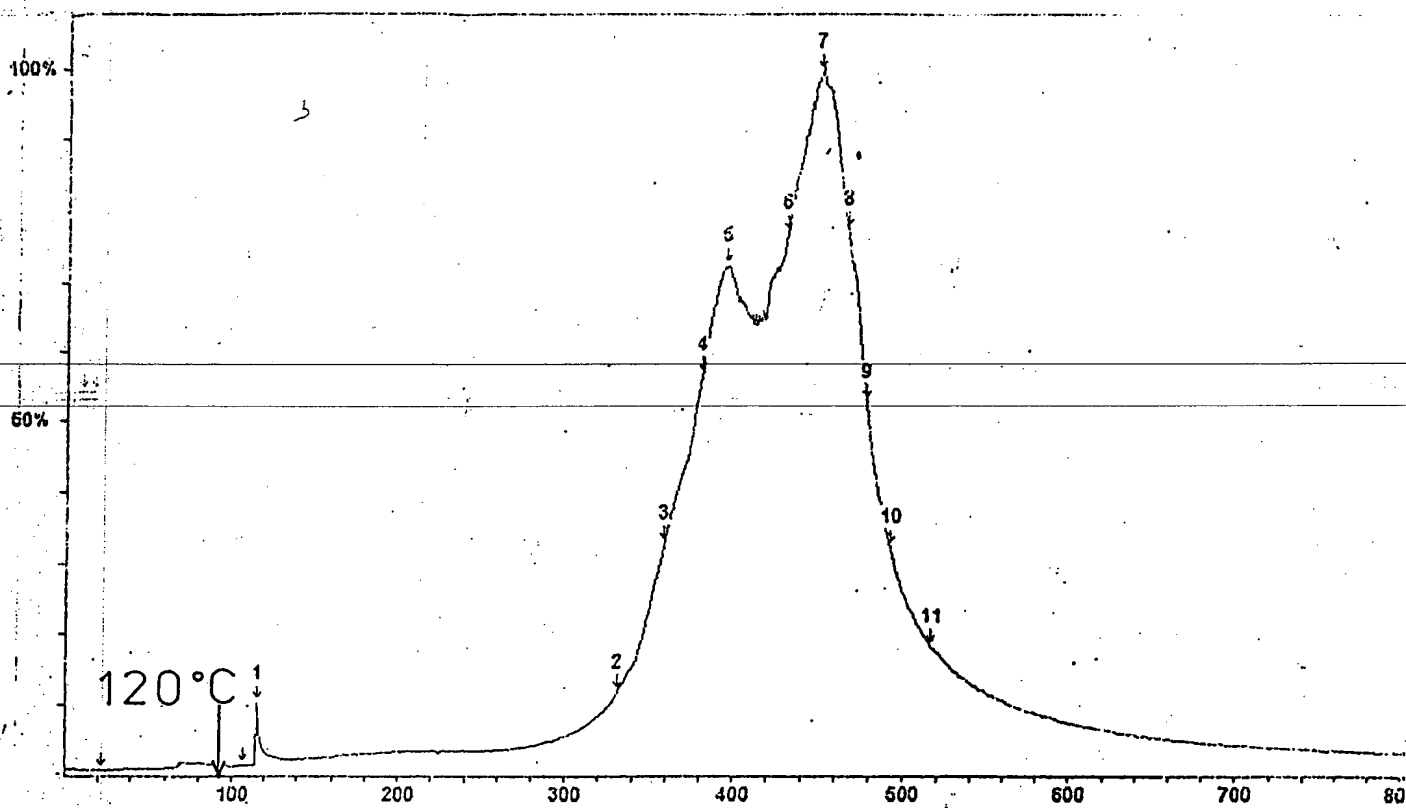


Fig. 5

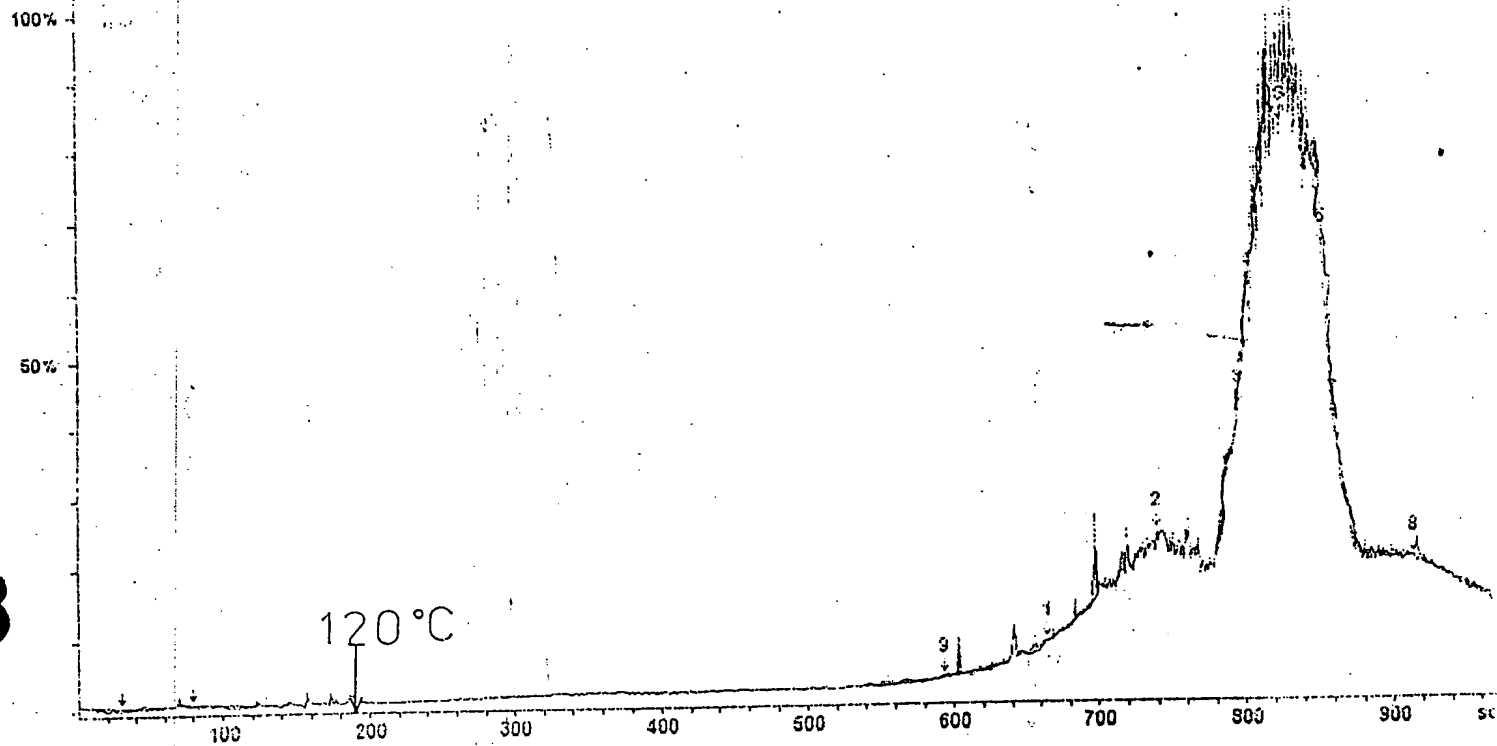


Fig. 6

de agua ocluida (velocidad de calentamiento  $8^{\circ}\text{C} / \text{min.}$  ). Se observa que la presencia de agua ocluida no provoca una degradación por hidrólisis a temperaturas inferiores a  $120^{\circ}\text{C}$ , denotando los espectros de masas en la zona de hasta  $120^{\circ}\text{C}$  sólo la presencia de trazas de ácido benzoico

Puesto que la viscosidad depende directamente del peso molecular y no puede ser disminuída por aumento de temperatura por encima de  $130-140^{\circ}\text{C}$ , se hace necesario que el polímero tenga una masa molecular que permita su fácil purificación y secado. Desde el punto de vista práctico el límite de masa molecular promedio en peso es de 40000 daltons. Por otra parte ha quedado demostrado que los polímeros con  $M_w$  mayor que 10000 y menor que 40000 son perfectamente idóneos para los fines de aglutinar y controlar la entrega de sustancias ocluidas.

Los polímeros obtenidos mediante el procedimiento descrito cumplen con las siguientes especificaciones

Monómero residual:  $< 2$  ppm en peso , (son alcanzables niveles de  $<0,5\text{ppm}$  )

Acidez total referida a ácido acético:  $<0.5\%$  en peso (fundamentalmente ácido benzoico.)

Agua:  $< 1,5 \%$  en peso

Peróxidos:  $0,0 \%$

Temperatura de transición vítrea:  $35-39^{\circ}\text{C}$

El polivinilacetato obtenido por el proceso descrito presenta especificaciones en general de similar rigor y en el caso del monómero residual de superior rigor que los requerimientos establecidos por la FDA el y Food Chemical Codex norteamericanos para uso de este polímero en envases y recubrimientos en contacto con alimentos acuosos y grasos<sup>34</sup> y como masticatorio en goma de mascar. Para el último de los usos mencionados se especifica que el polímero debe tener una masa molecular mayor de 2000 sin precisarse un valor límite del contenido de acetato de vinilo <sup>35</sup>. Igual comparación puede hacerse con el polivinilacetato autorizado en Japón como aditivo alimentario de uso en goma de mascar y en recubrimientos de frutas y vegetales<sup>36</sup>. Estos productos presentan un límite superior de contenido de acetato de vinilo de



200ppm<sup>37</sup>

La toxicidad del polivinilacetato obtenido por el proceso que se describe fué objeto de los siguientes estudios:

- Ensayo de citotoxicidad empleando el test de hepatocitos aislados de ratas <sup>44</sup>.
- Estudio de toxicidad aguda y crónica (uno tres y seis meses) por via oral en ratas Sprague Dawley.<sup>45</sup>

Los resultados de los estudios anteriormente mencionados , demostraron, que el PVAc obtenido por el proceso que se describe no es citotóxico y que no existen signos y síntomas de toxicidad que se puedan hacer dependientes de la administración del PVAc por vía oral en estudios de Dosis Unica y de Dosis Repetida de 30, 90 y 180 días. Estos resultados se complementan con el resultado de estudios de citotoxicidad y genotoxicidad referidos en la literatura científica<sup>68</sup> Se puede concluir por tanto que este polímero es inocuo cuando se administra oralmente.

## 2 NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COPOLIMEROS DE ACETATO DE VINILO-ALCOHOL VINILICO CON MENOS DE 30 % MOLAR DE UNIDADES DE ALCOHOL VINÍLICO

A partir del polivinilacetato obtenido mediante procedimiento de la presente invención se pueden obtener copolímeros de acetato de vinilo-alcohol vinílico con un contenido de unidades monoméricas de alcohol vinílico entre 0 y 30 % molar, por diferentes vías. La reacción de transesterificación en-etanol,utilizando un catalizador alcalino representa la mejor opción para obtener copolímeros con cierto carácter de bloque. Se conoce que la presencia de agua en este tipo de reacción ejerce un control sobre la profundidad de la alcoholísis. La adición de cantidades controladas de agua ( en rango entre 2 y 20 % basadas en la concentración del PVAc), a soluciones de PVAc en metanol que contienen NaOH , permiten a temperaturas de reacción entre 10 y 40 °C , el control de la alcoholísis/hidrólisis en el rango entre 93 y 75 % de contenido molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico<sup>39</sup>

El procedimiento que se propone se caracteriza por ser utilizar un alcohol como

solvente y por el establecimiento de una proporción de las cantidades iniciales de polivinilacetato/hidróxido de sodio /solvente y la adición de agua a la mezcla inicial de reacción en cantidades entre 4 y 25 %del disolvente presente para dar los copolímeros deseados sin que sea necesario detener la reacción en ningún momento de la misma, concluyéndose en un tiempo menor a 30 minutos. La relación másica entre PVAc/alcohol/NaOH debe mantenerse en el rango de 50-80 / 130-170 / 1. El procedimiento se caracteriza por la mezcla instantánea con fuerte agitación, de dos soluciones , ambas a la misma temperatura en el rango entre 20 y 40 ° C, una de ellas constituida por una disolución de PVAc en alcohol con 0 a 7 % de agua y la otra por una disolución de NaOH en el alcohol con adición de una cantidad de agua que sumada a la cantidad de agua presente en la otra solución alcance el valor deseado para el control de la composición de unidades monoméricas del copolímero producto de la reacción.

### 3 PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE POLIVINILACETATO Y COPOLIMEROS DE ACETATO DE VINILO- ALCOHOL VINILICO EN FORMA DE POLVO SUFICIENTEMENTE ESTABLE AL ALMACENAMIENTO.

El PVAc y los copolímeros de acetato de vinilo- alcohol vinílico con tendencia a bloque y contenido molar de unidades de alcohol vinílico menor del 30%, presentan en estado de pureza temperaturas de transición vítrea (  $T_g$  ) entre 39 y 44°C . La presencia de mínimas cantidades de humedad o de remanentes de solvente orgánico hacen disminuir la  $T_g$  a valores de temperatura en ocasiones iguales a la ambiental. Si esto sucede, cualquier polvo de estos polímeros se compactaría durante el almacenamiento a temperatura ambiente. De igual forma la molienda de estos polímeros es extraordinariamente difícil , pues el calentamiento que este proceso origina en el material molido determina su compactación e incluso fusión.

Se reivindica un procedimiento para la obtención de estos polímeros en polvo, utilizables en formulaciones de comprimidos producidos por proceso de compresión directa o por proceso de humectación con solvente, caracterizado por ejecutarse en

dos etapas, siendo la primera la molida del polímero en molino de cuchillas o de martillos utilizando malla de agujeros entre 2,5 y 0,8 mm, y la segunda la mezcla del granulado grueso obtenido en la primera etapa con excipientes farmacéuticos cristalinos de tamaño de partículas pequeño (preferentemente lactosa) o un principio activo cristalino y la molida de la mezcla en el mismo tipo de molino usando malla de tamaño de agujero entre 0,2 y 0,04 mm. Finalmente el producto molido es sometido a mezclado homogenizante.

El producto así obtenido presenta, si se almacena a menos de 30 ° C y protegido de la humedad, una estabilidad física adecuada y no se apelmaza en un año de almacenamiento. Aún en el caso que a causa de elevadas temperaturas ambientales (> 30° C )llegase a apelmazarse resulta fácil romper los aglomerados y pasarlo nuevamente de forma rápida por el molino, como es usual hacerlo en la industria farmacéutica con las materias primas, previo a la confección de granulados.

#### 4 EMPLEO DE POLIVINILACETATO DE MASA MOLECULAR PROMEDIO EN PESO DE 10000 A 40000 DALTONS COMO MEDIO UNICO O PRINCIPAL DE AGLUTINACION DE COMPRIMIDOS

Los agentes aglutinantes desempeñan un papel fundamental dentro de la formación de la tableta, ya que son los responsables, conjuntamente con la compresión, de suministrar las fuerzas cohesivas necesarias para que las partículas o gránulos formen la estructura sólida de agregados característicos de esta forma farmacéutica y la mantengan aún después de haber dejado de ejercerse presión sobre ella.

El polivinilacetato posee propiedades aglutinantes. Se reivindica el uso de polivinilacetato con masa molecular promedio en peso entre 10000 y 40000 daltons y bajo contenido de monómero remanente, como aglutinante en procedimientos de obtención de granulados base adecuados para utilizarse en la producción de comprimidos por compresión directa o doble compresión o de granulados contentivos de principios activos, caracterizados por :

- ser obtenidos, bien a partir de polivinil acetato en forma de polvo en mezcla íntima con lactosa u otro excipiente cristalino por humectación con acetona o etanol u otro solvente apropiado o a partir de excipientes sólidos y solución del

polivinilacetato en un solvente orgánico idóneo .

- contener entre 1 y 10 % en peso de polivinilacetato.

## 5 EMPLEO DE POLIVINILACETATO DE MASA MOLECULAR PROMEDIO EN PESO DE 10000 A 40000 DALTONS Y DE COPOLIMEROS DE ACETATO DE VINILO - ALCOHOL VINILICO CON MENOS DE 30% MOLAR DE UNIDADES DE ALCOHOL VINILICO COMO MEDIO UNICO O PRINCIPAL DE AGLUTINACION Y CONTROL DE LA LIBERACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN COMPRIMIDOS Y PELLETS

Los copolímeros cuyo uso se reivindica como constituyentes únicos o principales de matrices de control de la liberación de sustancias o principios activos ocultos se limitan a los que presentan menos de 30% de unidades monoméricas de alcohol vinílico pues copolímeros con un mayor contenido de unidades de alcohol vinílico que los antes mencionados pueden presentar cierta solubilidad en medio acuoso y de ser administrados de forma sistemática al organismo por vía oral pudieran ser parcialmente absorbidos . Es conocido que el alcohol polivinílico puede originar trastornos renales. Además los mencionados copolímeros con contenido molar de unidades de alcohol vinílico de más de 30 % no son bien solubles en solventes orgánicos y se requeriría emplear mezclas de algunos de estos con agua, lo que hace engorroso y problemático el secado de los granulados en la industria farmacéutica.

---

La oclusión de un principio activo, fármaco o sustancia en general dentro de una matriz de alguno de los polímeros cuyo uso se propone, puede ocurrir por cualquiera de las siguientes vías:

- a- Mediante empleo de soluciones de polímero para depositar el mismo sobre la sustancia, sólida o líquida (adsorbida o absorbida en este último caso sobre o en un soporte inerte), por evaporación posterior del solvente
- b- Por mezcla íntima de polímero en polvo , acompañado o no por excipientes cristalinos, con los que se obtuviera o no un granulado, con una sustancia , principio activo o fármaco sólido o líquido soportado en el último caso sobre sólido

inerte.

c- Por mezcla íntima de los sólidos, humectación con solvente (preferentemente acetona o alcohol), y secado posterior.

Los productos así obtenidos pueden ser granulados y comprimidos con adición o no de otros excipientes tales como rellenos, lubricantes etc.

Para igual humedad residual, igual composición de los demás componentes de una formulación sólida e igual contenido de polímero o copolímero, el poder retardatorio de la velocidad de liberación de los principios activos crece de la siguiente forma:

polivinilacetato < copolímeros con tendencia a bloque con bajo contenido de unidades de alcohol vinílico < copolímeros con tendencia a bloque con alto contenido de unidades de alcohol vinílico. El comportamiento descrito es inverso al de otros copolímeros compuestos por un comonomero muy hidrófilo y otro menos hidrófilo. En estos a mayor contenido del comonomero hidrófilo mayor es la velocidad de hinchamiento y de liberación de las sustancias ocluidas. En el caso de los copolímeros cuyo uso se propone, los estudios realizados demuestran que:

a- Los coeficientes de difusión del agua hacia el interior del polímero son varias veces menores para los copolímeros que para el polivinilacetato, decreciendo en la medida que aumenta el contenido de unidades monoméricas de alcohol vinílico, dentro del rango de composición de los copolímeros cuyo uso se reivindica. La causa de esto es la probada formación de clusters de agua del polímero<sup>40</sup>.

b- Las energías libres de mezcla para la fase mixta polímero- agua permiten comparar la compatibilidad de los diferentes polímeros frente al agua. Como se observa la extrapolación de las curvas de la FIG. 7 para valores de  $\Delta g_m = 0$  lleva a un valor superior de contenido de agua para el copolímero que para el PVAc. Puesto que para  $\Delta g_m = 0$  los componentes de una fase mixta alcanzan incompatibilidad es de concluir que para los mencionados valores extrapolados ocurre una separación de fases. Estos resultados se corroboran por un experimento de hinchamiento en agua a 37 °C de una lámina rectangular de PVAc ( $M_w 537000 \pm 5750$ ) perfectamente seco ( $0.5$  g de peso y de  $0.5 \pm 0.0059$  mm de espesor). Se pesó periódicamente la lámina, después de secarla superficialmente, durante un período de más de 40 días. En la FIG. 8 se muestra el resultado de tal experimento. Se observa una inflexión de la

curva de la FIG. 8 a una concentración de agua en la fase mixta de aproximadamente 3,5% , muy cercana al valor extrapolado para  $\Delta g_m=0$  en la curva correspondiente al PVAc de la FIG. 7 (3.7%).

La microscopía óptica de una lámina de PVAc sumergida en agua a 25 ° C denota la formación de gotitas de agua en la fase polimérica despues de un tiempo de inmersión y que estas gotitas con posterioridad disminuyen su tamaño, multiplican su número y se tocan para formar canales.(ver FIG. 9)

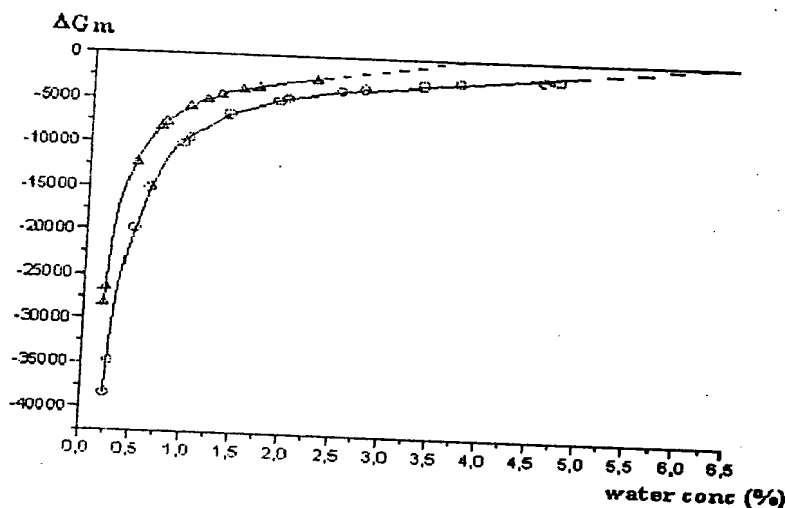


FIG. 7

Energías libres molares de mezcla para las fases mixtas agua-PVAc ( $\Delta$ ), y agua-co(VAc-VA) , con 12% molar de unidades de VA, ( $\circ$ ), en dependencia de sus composiciones.

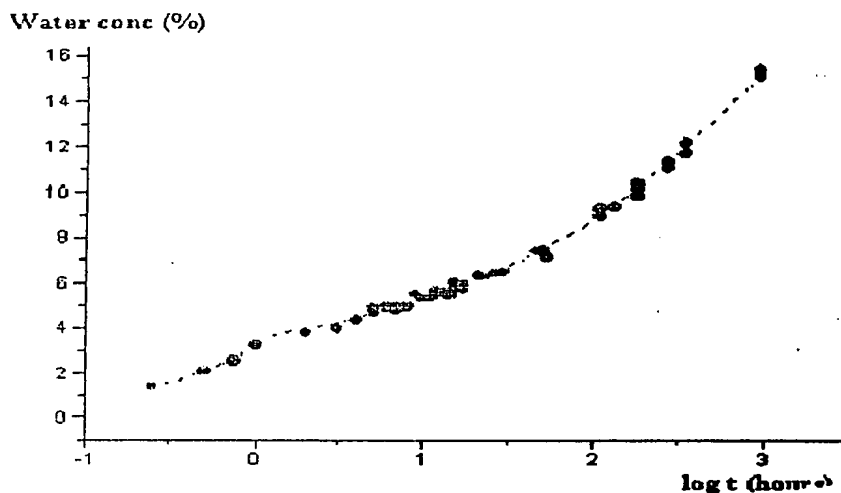
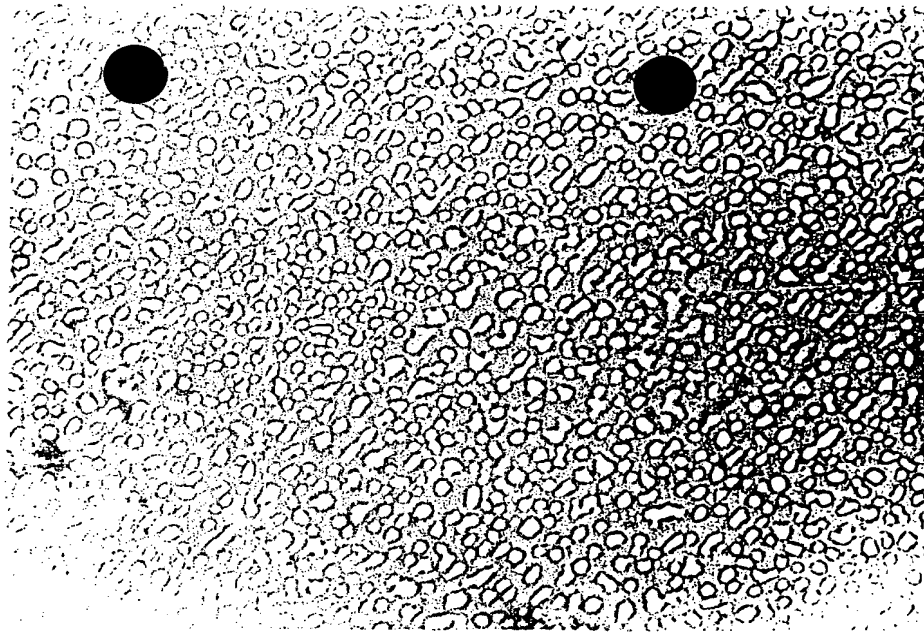


FIG. 8 Hinchamiento de PVAc en agua

c- Se determinó el carácter de bloque de diferentes muestras de copolímeros, obtenidas por diferentes métodos, con contenido molar de unidades de alcohol vinílico de 21, 36 y 43 %. Para ello se hizo uso de las diadas de los diferentes grupos  $-\text{CH}_2-$  de la cadena del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN según <sup>41</sup>. La relación de persistencia ( P ) tuvo valores entre 1 (copolímero estadístico) y 2,1 (copolímero con tendencia a bloque), en dependencia del método de modificación del PVAc empleado . Se determinó la distribución secuencial de las muestras, para lo cual se implementó un método nuevo que permite relacionar la expresión que desarrolló Flory para estos fines en base a las temperaturas de fusión con los datos que ofrece RMN- $\text{C}^{13}$  (ver FIG. 10 ). En la FIG. 11 se muestra la influencia que ejerce la distribución secuencial sobre la liberación de sustancias ocultas en una matriz de copolímero. Las curvas de la FIG. 11 corresponden a la liberación de teofilina de tabletas idénticas en contenido de polímero , demás excipientes , forma , peso y dureza . Se utilizó un disolutor ERWEKA con dispositivo de paletas, 100 rpm , y agua (900 ml) a 37° C.

A



B

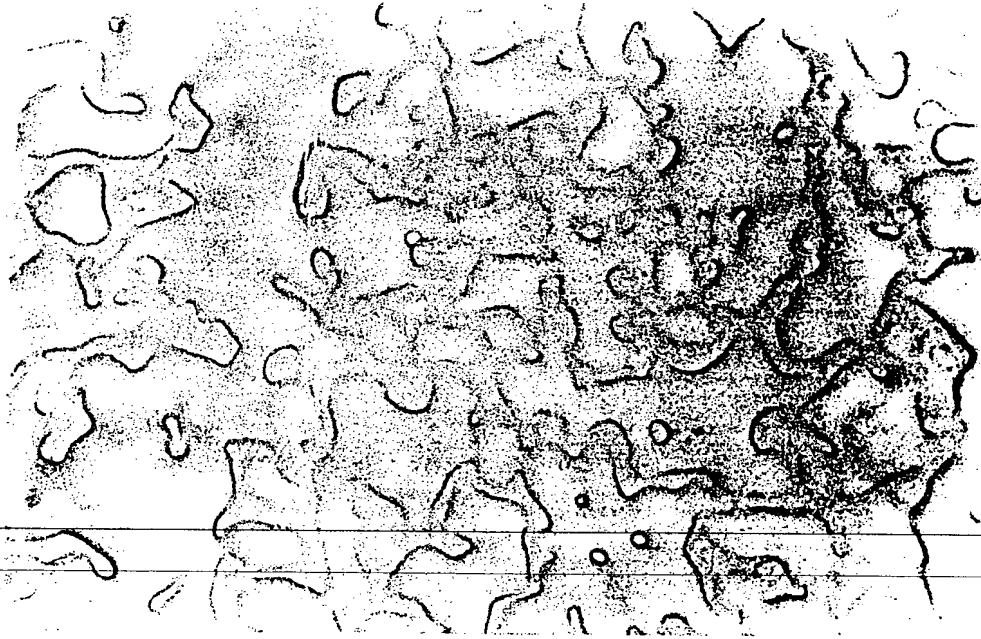


FIG. 9

Microscopía óptica de una lámina de PVAc de 0,1 mm de espesor soportada sobre un cubreobjeto inmerso en agua por aproximadamente 1,5 horas tiempo en que devino opaca (foto A) y después de otros 35 minutos(foto B)(x 400)



% de unidades monoméricas de VA

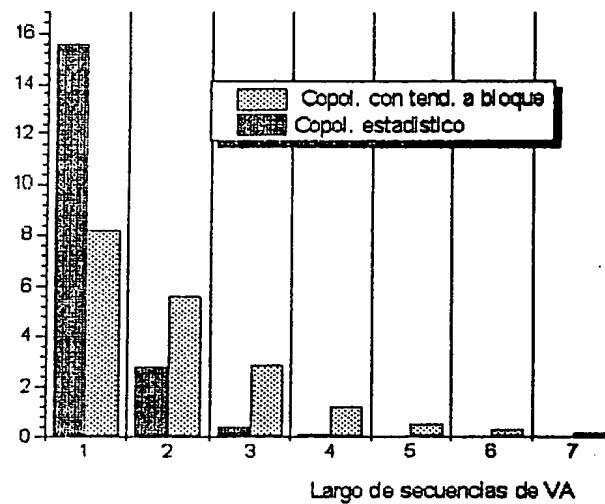


FIG. 10

Distribución secuencial de dos copolímeros con contenido molar de 21 % de unidades de VA. Uno estadístico y el otro con tendencia a bloque ( $P=1.63$ )

Absorbance

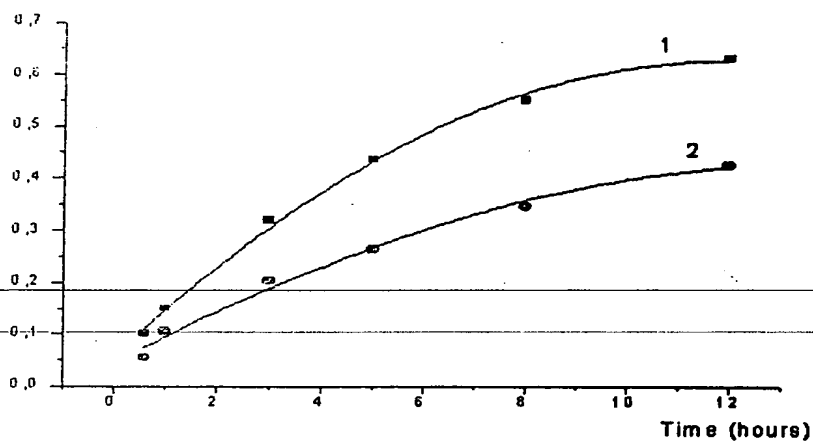


FIG. 11

Liberación de teofilina, Tabletas 124 mg ,13% copolímero, 1% estearato de Mg.

Curva 1: copolímero estadístico con 21 % molar de unidades de V.A.

Curva 2: copolímero con tend. a bloque con 21% molar de unidades de V.A.

d- Haciendo uso del método de las tangentes <sup>43</sup> se determinaron los volúmenes parciales molares de las unidades monoméricas en los copolímeros de la FIG. 13 y se determinó su aditividad, tanto para el que tiene tendencia a bloque como para el estadístico. A partir de estos resultados se puede excluir que presuntas diferencias de volumen libre ocasionen las diferencias en la difusión de sustancias ocluidas en ambos tipos de matrices.

e- En estudios realizados empleando la calorimetría diferencial de barrido (dsc) con muestras de copolímeros con contenido de unidades de alcohol vinílico menores del 25 % molar, con muestras de muy disímil historia térmica se constató que la formación de microdominios cristalinos no constituye un factor de peso apreciable que pueda explicar las diferencias encontradas en la difusión de agua en el PVAc y en los copolímeros. Los termogramas de muestras de copolímero con 21% molar de VA y P=1.63 tratado a 80° C al vacío por 64 horas no mostraron picos de fusión. Lo mismo ocurrió con otros tratamientos térmicos. Solo una muestra obtenida de un gel con acetato de metilo a la que se le evaporó el solvente y se trató al vacío (1mm Hg) a 60° C durante 6 horas mostró un pico de fusión (1,67 J/g) que permitió el cálculo del grado de cristalinidad alcanzado. Para ello se utilizó el valor de  $\Delta H_u = 7.1 \text{ kJ/g}$ , como el mas probable <sup>42</sup>entre otros similares propuestos. Se obtuvo un valor de 8,64 % de las unidades de VA en forma de microdominios cristalinos, o sea el 0,9 % de la masa total del polímero. En el caso de copolímeros con menos de 21% de VA no fué posible detectar picos de fusión en muestras sometidas a muy diferente historia térmica. En copolímeros con mas de 25 % molar de alcohol vinílico resulta común la presencia de picos de fusión en los termogramas.

A partir de toda la información anteriormente discutida , se concluye que las diferencias observadas entre los coeficientes de difusión de agua en PVAc y en copolímeros , se deben fundamentalmente a la diferente tendencia a formar clusters, y por último que la separación en fases de la fase mixta polímero- agua , que inicialmente se forma, afecta la cinética de la sorción de agua dentro de la matriz y constituye el factor de mayor influencia en la entrega hacia un medio acuoso externo de sustancias ocluidas en estas matrices poliméricas. A partir del momento en que

ocurre la separación en fases comienza un proceso que termina en la formación de canales de agua dentro de la matriz que facilitan la entrega por difusión de cualquier sustancia ocluida que presente solubilidad en agua.

Estos dos factores se conjugan para determinar la cinética de liberación de sustancias ocluidas en el seno de matrices constituidas por el PVAc y los copolímeros de acetato de vinilo-alcohol vinílico. Las matrices de aquellos polímeros que presenten mayor tendencia a la formación de clusters de agua y mayor compatibilidad polímero - agua entregarán con mayor lentitud las sustancias que ocluyen..

Otra conclusión importante que se deriva del conocimiento del mecanismo de control de las matrices estudiadas es que la humedad o el contenido remanente de algún solvente presente en las mismas puede influenciar de forma importante la velocidad de liberación de las sustancias ocluidas.

## EJEMPLOS DE REALIZACION

### • Primer ejemplo de realización

#### Obtención de polivinilacetato , de adecuada pureza e inocuidad , a escala industrial

En concordancia con el proceso descrito en un reactor de 250 litros, dotado de doble control de temperatura por calentamiento y muy eficiente enfriamiento, (temperatura de reacción :  $80^{\circ}\text{C}$  ); etanol 95 %(100 lts.) como solvente , 537,5 g de peróxido de dibenzilo, tiempo de reacción 8 horas purificando y secando el producto de la forma referida en la DESCRIPCION de esta solicitud de patente, se obtuvieron 83.5 Kg de polivinilacetato (89,9% de rendimiento), con las siguientes especificaciones:

- masa molecular promedio:  $M_w = 25145 \pm 1020$  daltons  $M_n = 9365 \pm 410$  daltons
- temperatura de transición vítrea:  $37,6^{\circ}\text{C}$
- humedad: 0.651% en peso
- monómero residual : 0.2 ppm
- acidez referida a ácido acético : 0,24 %
- residuos de ignición: 0,0085 % en peso
- peróxido de dibenzilo : 0,0 %

### • Segundo ejemplo de realización

#### Empleo de polivinilacetato como aglutinante en una formulación de propanolol.

Se preparó un granulado utilizando polivinilpirrolidona (masa molecular promedio en peso : 25500 daltons) como aglutinante. El polímero fué mezclado con el resto de los excipientes Se utilizó el método de granulación húmeda empleando etanol como humectante en la cantidad y durante el tiempo necesario para que el polvo se humecte y aglomere. El secado se efectuó en lecho fluidizado hasta alcanzar una humedad residual absoluta de 1.8 %. Con este granulado se obtuvo la formulación 1 que sirve para la comparación con las formulaciones en que se utilizó PVAc.

De igual forma que la descrita se obtuvo la Formulación 2 .Se preparó el granulado utilizando polivinilacetato ( masa molecular promedio en peso :  $26436 \pm 545$  daltons) molido y estabilizado con lactosa . Proporción de ambos componentes : 50:50. Este PVAc estabilizado fué mezclado con el resto de los excipientes.

La Formulación 3 se obtuvo a partir de un granulado preparado con polivinilacetato al 38 % disuelto en etanol . Esta solución se mezcló con el resto de los excipientes y

con una cantidad adicional de etanol, procediéndose despues de igual forma que se describe para la Formulaci3n 1

En la tabla 1 se muestra la composici3n de las tres formulaciones

Tabla I: Formulaciones ensayadas de Propranolol.

Componentes (mg)	Form. 1 (aglut. PVP)	Form. 2 (aglut, PVAc s3lido con lactosa)	Form. 3 (PVAc en soluci3n.)
Propranolol HCL	40.00	40.00	40.00
Lactosa	35.00	35 .00	35.00
Almid3n de Maíz	15.00	15.00	15.00
PVP	3.00	----	----
PVAc	-----	3.00	2,30
Croscarmelosa s3dica	3.00	3.00	6.00
Talco	3.00	3.00	6.00
Magnesio estearato	2.00	2.00	2.00
Acohol etílico µL	42.00	43.00	43.00

Todas las formulaciones ensayadas se realizaron empleando la v3a h3meda tradicional siguiendo el diagrama de flujo que se presenta en la figura 1.

Las caracter3sticas de los granulados obtenidos con las diferentes formulaciones ensayadas con propranolol se reportan en la tabla 2.

Tabla 2. Propiedades físicos – químicas y tecnológicas de los granulados.

Parámetros	Form. 1 (aglut. : PVP)	Form. 2 (Aglut. PVAc sólido con lactosa)	Form. 3 (aglut. PVAc en solución)
Densidad de vertido g/cm <sup>3</sup>	0.43	0.43	0.44
Densidad de Asentamiento g/cm <sup>3</sup>	0.48	0.48	0.51
Angulo de reposo grados	29.00	29.50	29.60
Velocidad de flujo g/cm <sup>2</sup> seg	10.30	10.80	11.30
Indice de Carr %	10.40	11.30	13.70
Indice de Haussner	1.11	1.12	1.15
Diámetro medio µm	540.00	570.00	290.00
Calidad del flujo	Continuo	continuo	continuo
Friabilidad granular %	11.60	13.50	23.70

Como se observa en todos los casos se alcanzaron buenas propiedades en sentido general. Los valores de Indice de Carr se encuentran por debajo del 15 % considerado como bueno, destacándose los ensayos 1 y 2 con valores excelentes, en todos los casos el Indice de Haussner es menor de 1.25. Las velocidades de flujo alcanzan valores adecuados. Los ángulos de reposo son menores de 30°. Estas propiedades garantizan buena fluidez de los granulados a través de la tolva para ser sometidos a la compresión y evitar variaciones de peso. Los granulados muestran buena resistencia mecánica con friabilidades granulares menores del 40.0 %.

Se realizó la compresión de los granulados utilizando un troquel de 6.35 mm de diámetro, plano, biselado, ranurado ajustando la máquina troqueladora para obtener tabletas según los requerimientos establecidos. En la tabla 3 se muestran las propiedades de las tabletas obtenidas.

**Tabla 3- Propiedades fisico mecánicas y tecnológicas de las tabletas de Propranolol.**

<b>Parámetros</b>	<b>Límites</b>	<b>Form. 1</b>	<b>Form. 2</b>	<b>Form. 3</b>
masa mg	100.00 ± 5.50	103.75 ± 2.07	103.65 ± 1.58	99.31 ± 1.39
altura mm	2.50 ± 0.1	2.65 ± 0.04	2.65 ± 0.02	2.54 ± 0.02
dureza kg monsanto	4.50 ± 0.5	4.65 ± 0.31	4.50 ± 0.37	4.55 ± 0.47
Friabilidad %	< 1	0.06	0.09	0.13
HFR	> 1.5	77.50	11.25	30.76
Desintegración min.	< 15	4	7	4

Se evaluaron las tabletas después de 12 meses de estabilidad, reportándose los valores en la tabla 4 y 5 .

**Tabla 4- Propiedades fisico - mecánicas y tecnológicas de las tabletas de propranolol a los 12 meses de fabricación.**

<b>Parámetros</b>	<b>Límites</b>	<b>Form. 1</b>	<b>Form. 2</b>	<b>Form. 3</b>
Masa mg	100.00 ± 5.5	103.50 ± 1.62	103.25 ± 0.77	99.30 ± 1.22
Altura mm	2.55 ± 0.1	2.64 ± 0.03	2.65 ± 0.01	2.55 ± 0.02
Dureza kgf.	4.50 ± 0.5	4.95 ± 0.42	4.90 ± 0.52	4.93 ± 0.52
Friabilidad %	< 1	0.11	0.18	0.37
HFR	> 1.5	47.72	29.88	12.16
Desintegración min.	< 15	2	2	2
Aspecto organoléptico	Tabletas blancas, Con brillo.	Responde	Responde	Responde

Tabla 5- Resultados de la evaluación química de las tabletas de propranolol a los 12 meses de fabricación.

Parámetros Descripción	Límites Tabletas planas, biseladas, ranuradas de color blanco.	Ensayo 1 Responde	Ensayo 2 Responde	Ensayo 3 Responde
Identificación	En el cromatograma de la valoración debe aparecer un solo pico con un tiempo de retención que corresponda al del estándar.	Responde	Responde	Responde
Valoración %	90 -110	100.14	100.48	98.54
Disolución %	No menos del 75 % de la cantidad declarada en 30 minutos.		99.50 98.13 97.54 98.75 100.40 99.72	99.57 100.73 99.73 99.96 99.58 100.50
Desintegración	Menos de 15 minutos en agua a 37 grados.	2	2	2

Todos los resultados mostrados indican que el polivinilacetato empleado confiere adecuadas propiedades físicas a los granulados y tabletas estudiadas.

• Tercer ejemplo de realización

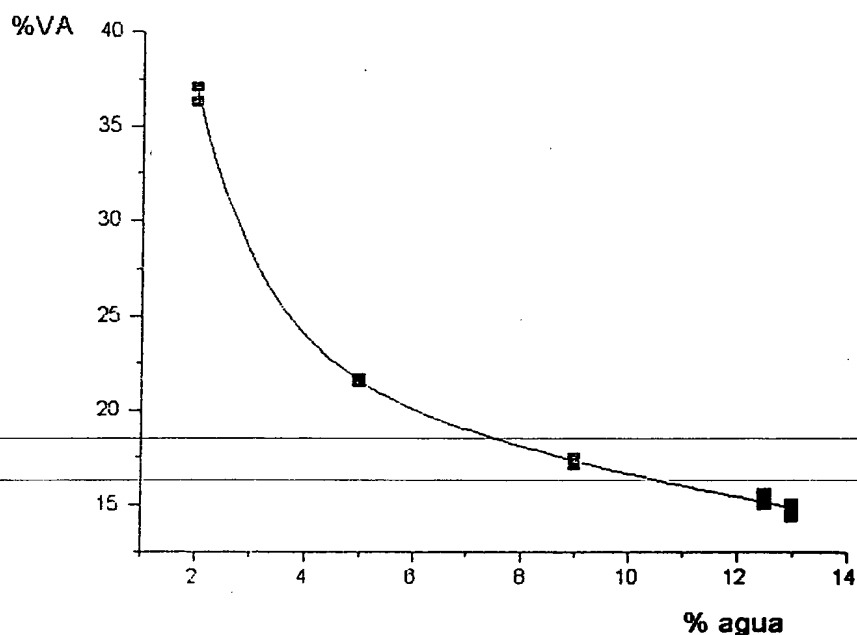
Obtención de copolímeros de acetato de vinilo alcohol vínlico con composición prefijada

Se realizaron varias reacciones de alcoholísis de polivinilacetato en las que se mantuvo constante la temperatura (40° C) y las relaciones de masa de polivinilacetato, hidróxido de sodio y etanol en la mezcla inicial de reacción. Las mencionadas relaciones fueron :



PVAC: NaOH: etanol = 25: 0.36 :53,2. El PVAc se disolvió en parte del alcohol a emplear en la solución, el hidróxido de sodio en la otra parte del etanol , adicionándose a ambas soluciones una cantidad de agua tal que al unir las soluciones a la temperatura de reacción la cantidad de agua presente en la mezcla se encuentre en el rango entre 0 y 15 % de la cantidad total de solvente presente. En todas las reacciones se tomaron muestras de la mezcla de reacción a diferentes tiempos y se detuvo inmediatamente la alcoholólisis en las muestras por adición de ácido acético hasta neutralización. Se observó que el contenido de unidades de alcohol vínlico en el copolímero aislado de las diferentes muestras no se modificaba en el tiempo a partir de 20 minutos de reacción para todas las reacciones estudiadas y que el mencionado contenido depende de la cantidad de agua añadida inicialmente. Este comportamiento, así como la función que lo describe, se observa en la figura siguiente .:

$$\%VA = 6.4489 + 9.303 \exp(-(\%ag - 2.4649)/1.253) + 16.32 \exp(-(\%ag - 2.4649)/15.89)$$



La modificación de 4 lotes ,cada uno de 1 kg de polivinilacetato con un contenido de agua en el solvente de 12,5 % rindió polímeros con una composición de  $14,7 \pm 0,38$  % molar de unidades de alcohol vínlico.

• Cuarto ejemplo de realización

Obtención de tabletas de teofilina diferenciadas solo en la composición de la matriz polimérica

Se confeccionaron granulados por vía húmeda a partir de soluciones de diferentes polímeros. Todos los granulados tenían igual composición :

- teofilina monohidratada 86 %

-polímero 13 %

-estearato de magnesio 1%,

y se diferenciaban solamente en la composición monomérica de los polímeros que los constituían.: polivinilacetato y copolímeros con 15, 18 y 21% molar de unidades de alcohol vinílico.

El polivinilacetato empleado presentó una masa molecular promedio en peso determinada por GPC de 25175 daltons y los copolímeros fueron obtenidos por alcoholólisis del anterior, de igual forma que se describió en el tercer ejemplo de realización.

A partir de los granulados descritos se confeccionaron 4 tipos de tabletas. Algunos de los parámetros fundamentales que caracterizan a los granulados y las tabletas se muestran en la tabla 6.

TABLA 6

Principales parámetros físicos de los granulados y tabletas

Polímero	Humedad en granulado %	Friabilidad %	Dureza (Kgf)	Peso(mg)	Altura (mm)
PVAc	1,6	0,2	>11	128,4	3,14
cop.,15%VA	1,8	0,1	>11	129,5	3,15
cop.,18%VA	1,8	0,1	>11	130,5	3,04
cop.,21%VA	0,8	0,2	>11	131,1	3,17

Con las diferentes tabletas se efectuaron experiencias de disolución in vitro en un disolutor Erweka T6 de 6 vasos, utilizando como medio de disolución 900 ml de ácido clorhídrico 0.1 N. , agitación por medio de paletas a 100 r.p.m. y temperatura de 37°C. De cada uno de los vasos se extrajeron muestras de 1.5 ml a intervalos y el contenido de las mismas en teofilina fué determinado por espectrofotometría

ultravioleta. Los perfiles de liberación obtenidos se muestran en la Figura 12. Resulta evidente la influencia que ejerce la composición monomérica de los copolímeros.

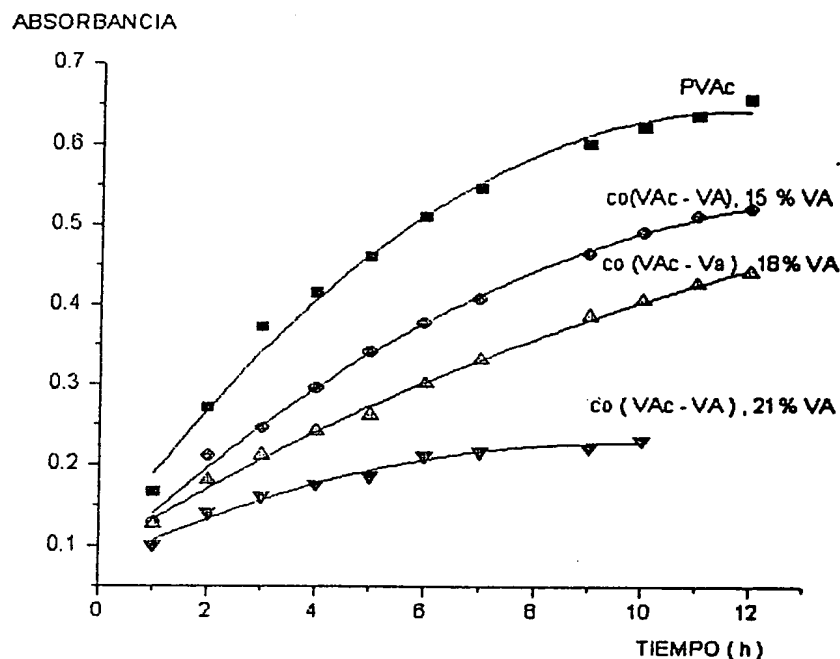


Fig. 12,  
Liberación de teofilina

Curva 1: tableta con PVAc.

Curva 2: tableta con copolímero con 15 % molar de unidades de alcohol vinílico.

Curva 3: tableta con copolímero con 18 % molar de unidades de alcohol vinílico.

Curva 4: tableta con copolímero de 21 % molar de unidades de alcohol vinílico.

- Quinto ejemplo de realización

Tabletas de ácido acetilsalicílico de entrega controlada.

Se confeccionaron tabletas de teofilina utilizando polivinilacetato obtenido según se describe en el primer ejemplo de realización de esta solicitud de patente, como matriz controladora en forma de polvo y granulación por humectación con solvente.

Composición de la formulación:

- Acido acetil salicílico      82%
- Polivinilacetato            15%
- Almidón de maíz            3%

Se confeccionaron tres lotes de 42,6 Kg con la composición descrita según el siguiente procedimiento:

- 1- Molido del polivinilacetato en molino en posición "martillo", baja velocidad y malla 183
- 2- Se pesaron 36 Kg de ácido acetil salicílico y 6,6 Kg del polivinilacetato previamente molido, mezclándolos a continuación en mezcladora horizontal por 5 minutos.
- 3- Se molió la mezcla con posición "cuchilla", media velocidad, empleando malla A1.
- 4- Se traspasó la masa nuevamente a una mezcladora horizontal y se la humectó con 2,2-2,4 litros de acetona.
- 5- Se granuló por molino con malla 185, baja velocidad.
- 6- Se traspasó la masa a un lecho fluidizado y se secó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante mas de 25 minutos hasta alcanzar una humedad de 0.2 %.
- 7- Se adicionó el almidón de maíz y se le mezcló con la masa seca en el lecho durante 3 minutos con aire frío.
- 8- Se degranuló la masa así mezclada en molino, posición cuchilla, media velocidad, empleando malla 183. Merma del proceso 2,8 % (lote 1), 2.7% (lote 2) y 3.2% (lote 3).

- 9- Troquelación en troquel de media PBR. Peso de las tabletas :  $732 \pm 18 \text{ mg}$ . para los tres lotes. Dureza de las tabletas : 0,5 Kgf.

La liberación in vitro del fármaco se efectuó en un disolutor Erweka DT-6 dotado de dispositivo de cesta, 100 rpm, a  $37^{\circ}\text{C}$ , usando bufer fosfato (PH 6,8) como medio de disolución. (900 ml). Se midió la concentración de ácido salicílico en el medio de disolución tomando muestras a diferentes tiempos, que fueron primeramente alcalinizadas y diluidas convenientemente y evaluadas a continuación espectrofotométricamente a 308 nm. Al término de la liberación (12h) se pasó el

contenido de cada cesta al vaso respectivo, se calentó el contenido a  $90^{\circ}\text{C}$  aplastando los restos de tableta con una varilla de vidrio con al que también se agitó el líquido. Después de enfriado el contenido del vaso se tomó la muestra correspondiente a la disolución total del fármaco y se evaluó igual que las demás muestras. De igual forma se procedió con tabletas de ácido acetil salicílico comerciales (Bayer 8 horas) Los perfiles de liberación promedios de tres disoluciones para cada tipo de tabletas se muestran en la Figura 13

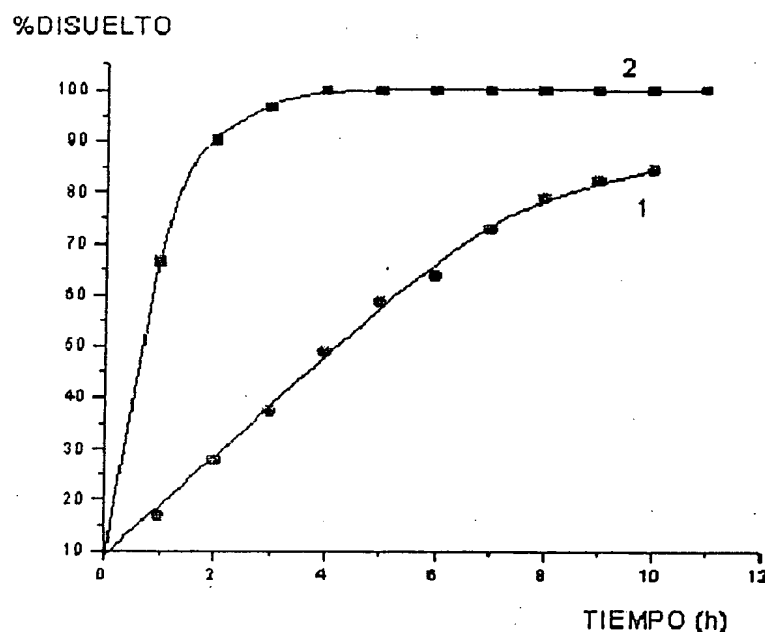


Fig. 13

Perfiles de liberación

Curva 1 : Tablet as con 15 % PVAc

Curva 2 : Bayer , 8 horas

Los resultados de un estudio farmacocinético realizado con las tabletas descritas en este ejemplo de realización efectuado en 13 humanos voluntarios adultos y no fumadores, se muestran en la figura 14. La dosis administrada fué de una tableta de 600 mg acompañada de 200 ml de agua. La cuantificación del ácido salicílico en plasma sanguíneo se efectuó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), previa desproteinización de las muestras de plasma utilizando acetonitrilo como agente desproteinizante.

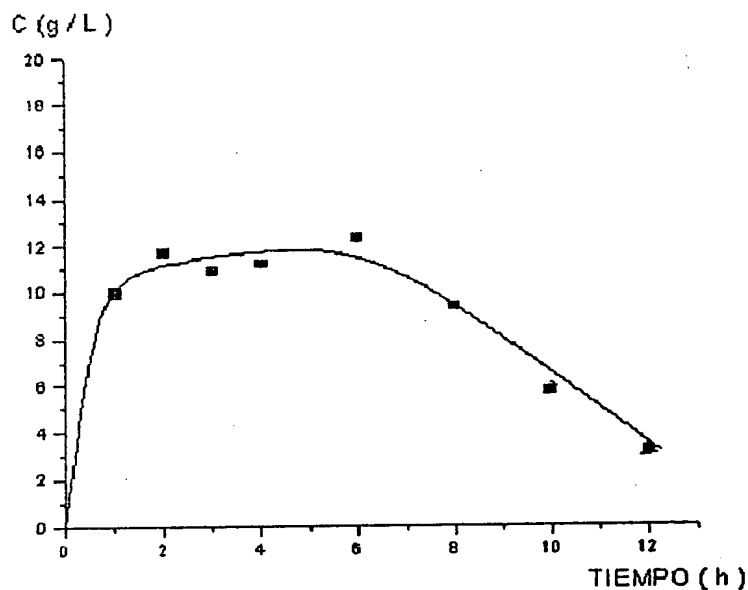


Fig. 14

Perfil plasmático promedio

Tabletas de ácido acetil salicílico con 15 % PVAc

• Sexto ejemplo de realización

Tableta de nifedipina de acción sostenida

Se preparó una formulación con la siguiente composición

Nifedipina	: 20 mg
Co (VAc-VA) 20 % Hidr.	4.2 mg
Lactosa monohidratada	4.2 mg
Celulosa microcristalina	86.4 mg
Almidón de maíz	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.2 mg

Se empleó un copolímero molido en mezcla con lactosa (50:50 ). Se mezclaron todos los productos sólidos con excepción de la nifedipina , que fué disuelta en

acetona caliente . La mencionada disolución fué empleada para humectar la mezcla sólida , dejándose reposar la mezcla por 5 minutos antes de ser granulada. Los parámetros medidos al granulado obtenido fueron satisfactorios, presentando un flujo continuo durante la compresión. Las tabletas presentaron una dureza de  $6,8 \pm 0,3$  kgf, friabilidad de  $0,16 \% \pm 0,01 \%$  , buen aspecto y estabilidad en el peso.

Se realizaron ensayos de liberación del fármaco utilizando el aparato 4 descrito en la USP XXIII, sistema de flujo abierto, velocidad de flujo 4 ml/minuto, medio de disolución; primeras dos horas solución de HCl : PH 1,2 , posteriormente : bufer PH 6,8. Las muestras tomadas en diferentes tiempos se cuantificaron espectrofotométricamente a 238 nm.. Los resultados del ensayo se muestran en la Fig. 15. La cinética de liberación del fármaco es muy similar a la de un producto comercial de prestigio que fué ensayado de igual forma a la descrita.

Nifedipina disuelta ( mg )

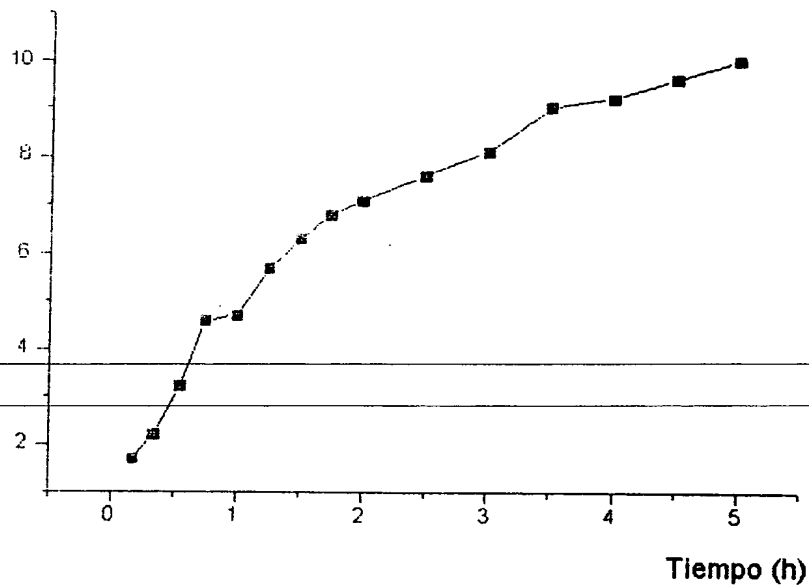


Fig. 15

Perfil de disolución de la formulación de nifedipina en el aparato 4.

## Literatura

1. Ortega A., Avenida M.; Eur. Pat. Appl. E.P. 231862 (1987)
2. Biswanath Sa Drug Development and Industrial Pharmacy 17(6), 893-900 (1991).
3. Andres Roderic U.S. Pat. 3851031.
4. Fuelbecht W. Neitzger E. Ger. Offen. 2010416 (1971), C.A. 75 144002.
5. Scherer R.P. GmbH, Brit. 1242547 (1971); C.A. 75 121403.
6. Boehringer C.F.; Fr. 1588833; C.A. 73 123520.
7. Takebe Toshio y cols. ; Jp 7312,069 (C1C08fA61K) 1973; C.A. 80, 52394.
8. Yang- R.K. European Patent Appl. (1987), FSTA 1969-3/94.
9. Niwa T., Takeuchi H., Hino T., Itoh A. Kawashima Y., Kiuchi K.; Pharmaceutical Research (New York) 11(4): 478-484 (1994).
10. Kuroya Takamasa, Jpn Kokai Tokkyo Koho J.P. 01,268630 [89,2268,630] (1989).
11. Borodkin S., Tucker F.E.; J. Pharm. Sci. 64 1289 (1975); J. Pharm. Sci. 63 1359 (1974).
12. Batra V. et al.; J. Pharm. Sci., 83(5) p. 632 (1994).
13. Ichikawa M., Watanobe S., Miyake Y.; J. Pharm. Sci. ,80 (11) 1062, (1991).
14. J. P. 62016413, 19870124
15. J.P. 04074137 19920309
16. Sanotsky I.V. , Untanova I.P. United Nations Environment Programme Centre of International Projects GKNT. Moscow 1983 (1975 Edited by Meditsina Publishers")
17. Lijinski, W., Reuber M.D. "Chronic Studies of vinyl acetate in Fisher rats" Toxicol. Appl. Pharmacol. , 63; 43-53 (1983).
18. Clary J., "Annals of the N.Y. Acad. of Sciences", Vol 534 pag 225 (1988) "Chronic and Reproduction Toxicologic Studies on Vinyl acetate".
19. Lijinski W.; Ann. New York Acad. Sci. 534 (246)(1988).
20. Bogdanffy M.S., Dreef-Van der Meulen H.C., Beims RB ,Feron V.J.;



- Cascieri T.C., Tyler T.R., Vinegar M.B., Rickard R.W. Fundamental and Applied Toxicology 23, 215-229 (1994).
21. Chronic Toxicity and Oncogenicity Study with Vinyl Acetate in the Rat: In Utero Exposure in Drinking Water. Bogdanffy F.M.B., Casciere T.C., Fundamental and Applied Toxicology 23, 206-214 (1994).
22. Simon P., J.G. Filser, H.M. Bolt: "Metabolism and Pharmacokinetics of vinyl acetate", Arch. Toxicol. 57, 191-195. (1985).
23. Fedtke N, Wiegand H., Archives of Toxicology . Vol. 64 N 56 pag. 428 (1990).
24. Filov V.A. "On the fate of complex esters of vinylalcohol and fatty acids in the organism". Gig. Tr. Prof. Zabol., 3, 42-46 (1959).
25. Bo Lambert, Yu Chen, Sai-Mei He, M. Sten : Mutation Research 146 (1985) 301-303.
26. Sai-Mei He, Bo Lambert Mutation Research 158 (1985) 201-208.
27. Kuykendall J.R., Bogdanffy M.S.; Carcinogenesis 1992. Nov. 13 (11) 2095-2100.
28. Kuykendall J.R., Taylor M.L., Bogdanffy M.S.; Toxicol. Appl. Pharmacol. 1993 Dec. 123(2) 283-92.
29. I.A.R.C. Vol. 19 pag. 351. - Scherbak B.I. Broitman Ly Yatsenko TB Kolesnikov S.I. (1975). "Toxicological characteristics of some PVAc dispersions" Uch. Zap. Mosk. Nauch. Issled. Inst. Gig. 22, 74-80.
30. "Scherbak B.I.,; Gig. Sanit. 4:99 (1977).
31. Final Report on the Safety Assessment of Polyvinyl Acetate , Journal of the American College of Toxicology Vol. 11 Number 4 1992 Mary Ann Liebert Inc. Publishers.
32. F.D.A.: 21 CFR Part 184 Subpart B ; 21 CFR 184.1157 ; 21 CFR part 184.1021
33. The Food Chemical Codex, 3<sup>rd</sup> Edition 1981 p. 35.
34. F.C.C. (1981) Third Edition . Washington D.C. National Academy Press , pag 237.
35. FDA, 21 C F R Ch.(4-1-94 Edition), parrafo 172.615
36. The Japanese Standards for Food Additives, Sixth Edition , Japan Food Additive

Association 1994 , pgs 478, 649 y 653.

- 37.U.C.C. (1989) Material safety data sheets for vinyl acetate polymers. Submission of data to C.T.F.A. Available upon request : Director Cosmetic Ingredient Review 1101, 17th street NW Suite 110 Washington D.C. 20036.
  - 38.Ishidate M.J. Jr. et al. "Primary mutagenicity screening of food additive currently used in Japan" Food Chem. Toxicol. 22(8):623-636 (1984).
  - 39.Dimonie M., Georgescu M. , Opreescu C. , Rogoz J. , Dan E. , Tomescu M. , Corobea I. , Obogeanu I. , Hubea G. , ; Rom. 58,176 (Cl. C08F 27/ 16),25 Mar. 1975 ; Appl. 67,621 12 Jul. 1971
  40. Q.T. Nguyen , E. Favre , Z. H. Ping , J. Neel ; Journal of Membrane Science , 113 (1) 137-150, (1996)
  41. D.C.Bugada , A. Rudin ; Polymer , Vol 25 , 1759 (1984).
  42. B. Wunderlich ; Macromolecular Physics, Academic Press N.Y. <A> Vol. 3 table VIII, 6 (1980)
  - 43.W. Mannchen ; "Einfuehrung in die Thermodynamik der Mischphasen" VEB Deutscher Verlag fuer Grundstoffindustrie, Leipzig, DDR, (1965).
  - 44.Depto. de Farmacología del Centro Nacional de Investigaciones Científicas , Ciudad de La Habana, Cuba , Apartado Postal 6990.
  - 45."Estudio de Toxicidad a Dosis Unica y Repetida del Polivinilacetato (Via Oral) En Ratas Sprague Dawley CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA , HMC "Dr Carlos J. Finlay" , Avenida 31 y calle 114 , Marianao , Ciudad de La Habana.
-

## REIVINDICACIONES

1- Procedimiento de obtención de polivinilacetato de masa molecular promedio en peso entre 10000 y 40000 daltons, con contenidos de monómero residual menor que 2 ppm en peso y humedad inferior a 1,5 % en peso, inocuo por ingestión oral, obtenido por polimerización del vinil acetato en solución, preferentemente en etanol, o en suspensión, con uso de peróxido de dibenzoilo como iniciador, y que se caracteriza por:

- La purificación del polímero mediante la adición a una disolución del polímero (etanólica o de otro solvente volátil) de un volumen adecuado de agua caliente, o mediante la adición de la disolución del polímero a un volumen adecuado de agua caliente ( $> 80^{\circ} \text{C}$ ), con mantenimiento, durante un tiempo que depende de la instalación empleada, de una agitación mecánica lenta y de una temperatura elevada de la masa resultante ( $> 80^{\circ} \text{C}$ ), con opcional borboteo de una corriente de aire purificado por el seno de la mencionada masa, hasta lograr la separación del solvente por evaporación o arrastre por vapor, la descomposición del iniciador remanente, la disolución en el agua de la mayor parte del ácido benzoico resultante, así como la eliminación de la mayoría del monómero residual, procediéndose finalmente a la separación del agua y de la masa semisólida de polímero húmedo.
- ~~el secado de la referida masa semisólida de polímero mediante calentamiento de la misma a una temperatura entre  $80$  y  $140^{\circ} \text{C}$ , bajo vacío ( $0.02$ - $13 \text{ kPa}$ ) y agitación mecánica lenta, hasta que el polímero quede con un contenido de humedad inferior al 1,5 % en peso y un contenido de monómero residual menor de 2 ppm~~

2- Procedimiento de obtención de copolímeros de acetato de vinilo- alcohol vínlico con menos de 30 % molar de unidades monoméricas de alcohol vínlico, mediante alcoholísis / hidrólisis alcalina, caracterizado por:

- utilizar un alcohol, preferentemente etanol, como solvente y por el establecimiento de una proporción entre las cantidades máxicas iniciales de polivinilacetato / alcohol /

hidróxido alcalino dentro de los rangos que siguiendo el mismo orden anterior se expresan en la relación 50-80 / 130-170 / 1

-la adición de agua a la mezcla inicial de reacción en cantidades tales que esta constituya entre el 4 y el 25 % del disolvente presente.

-efectuarse la purificación y secado de los copolímeros productos de la reacción de alcoholisis/hidrólisis de semejante forma que la descrita en la reivindicación anterior para la purificación y secado del polivinilacetato, diferenciándose ambos procedimientos solo en que en el caso de los copolímeros el agua caliente, después de separar el alcohol, se recambia al menos dos veces para la mayor eliminación de las sales presentes y que no se hace pasar aire a través de la mezcla a menos que se parta en la alcoholisis/ hidrólisis de polivinilacetato con un contenido relativamente alto de acetato de vinilo residual.

3- Procedimiento para la obtención de polivinilacetato y copolímeros de vinil acetato-alcohol vinílico en forma de polvos, suficientemente estables al almacenamiento y utilizables en formulaciones de comprimidos producidos por proceso de compresión directa o por proceso de humectación con solvente, caracterizado por ejecutarse en tres etapas, siendo la primera la molienda del polímero en molino de cuchillas o de martillos utilizando malla de agujeros entre 2,5 y 0,8 mm, la segunda la mezcla del granulado grueso obtenido en la primera etapa con excipientes farmacéuticos cristalinos de tamaño de partículas pequeño (preferentemente lactosa) o un principio activo cristalino seguida de la molienda de la mezcla en el mismo tipo de molino usando malla de tamaño de agujero entre 0,2 y 0,04 mm. y la tercera etapa el mezclado homogenizante del producto molido.

4- Polivinilacetato con masa molecular promedio en peso entre 10000 y 40000 daltons como aglutinante fundamental en procedimientos de obtención de granulados base adecuados para utilizarse en la producción de comprimidos por compresión directa o doble compresión o de granulados contentivos de principios activos, caracterizados por :

-ser obtenidos, bien a partir de polivinil acetato en forma de polvo en mezcla íntima con lactosa u otro excipiente cristalino por humectación con acetona o etanol u otro

solvente apropiado o a partir de excipientes sólidos y solución del polivinilacetato en un solvente orgánico idóneo .

-contener entre 1 y 10 % en peso de polivinilacetato.

5-Polivinilacetato de masa molecular promedio en peso en el rango entre 10000 y 40000 daltons y copolímeros de vinil acetato - alcohol vinílico con contenido molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico menor de 30% , como aglutinantes y sustancias controladoras de la liberación de principios activos en comprimidos o pellets por vía de la formación en las referidas formas sólidas de matrices controladoras, caracterizadas por ser constituidas fundamentalmente por los referidos polímeros ( > 60 % en peso de la matriz) y porque la oclusión de un principio activo, fármaco o sustancia en general dentro de las referidas matrices se efectúa por:

a-empleo de soluciones de polímero para depositar el mismo sobre la sustancia, sólida o líquida (adsorbida o absorbida en este último caso sobre o en un soporte inerte), por evaporación posterior del solvente

b-mecla íntima de polímero en polvo, o como granulado , con una sustancia , principio activo o fármaco sólido o líquido soportado en el último caso sobre sólido inerte.

c- mezcla íntima de los sólidos, humectación con solvente (preferentemente acetona o alcohol) , y secado posterior.

d-compresión opcional de los productos obtenidos según se describe anteriormente , con adición o no de otros excipientes tales como rellenos o lubricantes.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**